



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 636 618 A1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: **94112856.3**

⑮ Int. Cl. 6: **C07D 311/72, A61K 31/355,
A61K 9/107**

⑭ Anmeldetag: **16.04.92**

Diese Anmeldung ist am 16 - 08 - 1994 als
Teilanmeldung zu der unter INID-Kode 60
erwähnten Anmeldung eingereicht worden.

⑯ Priorität: **04.06.91 CH 1662/91**

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
01.02.95 Patentblatt 95/05

⑱ Veröffentlichungsnummer der früheren
Anmeldung nach Art. 76 EPÜ: **0 550 704**

⑲ Benannte Vertragsstaaten:
DE GB

⑳ Anmelder: **MARIGEN S.A.
Eugster, Carl, Hackbergstrasse 40
CH-4125 Riehen (CH)**

㉑ Erfinder: **Die Erfindernennung liegt noch
nicht vor**

㉒ Vertreter: **Haldemann, Walter, Dr.
c/o MARIGEN S.A.
40, Hackbergstrasse
CH-4125 Riehen (CH)**

㉓ **Spontan dispergierbare Konzentrate und Mikroemulsionen mit Vitamin-E-Verbindungen zur
Herstellung von Arzneimitteln mit Antitumoraler Wirksamkeit.**

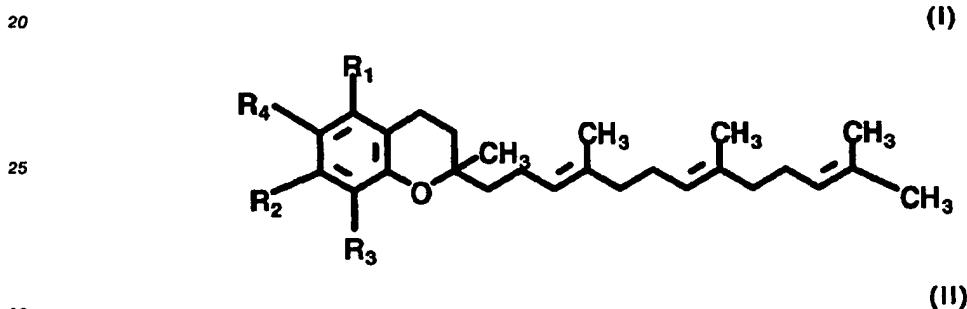
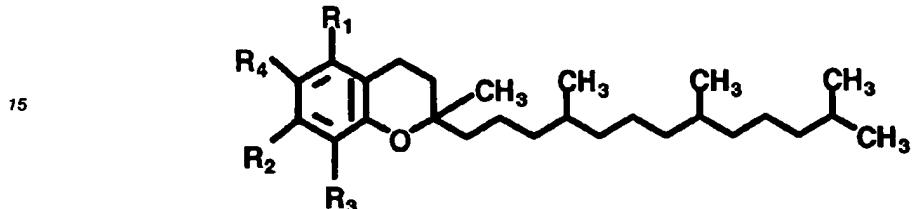
㉔ Spontan dispergierbare Konzentrate mit Vitamin-E-Esterverbindungen, welche mit Wasser, physiologischer
Kochsalz- oder Glucoselösung versetzt, Ultramikroemulsionen von hervorragender Phasenstabilität und von
Überaus deutlich erhöhtem Permeations- und Spreitungsvermögen ergeben; Verfahren zur Aufbereitung von
geeigneten pharmazeutischen Darreichungsformen, sowie die Verwendung dieser Konzentrate und/oder Mikro-
emulsionen als Arzneimittel mit antitumoraler Wirksamkeit werden beschrieben.

EP 0 636 618 A1

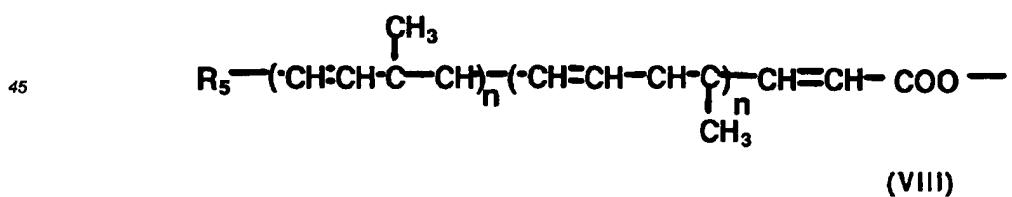
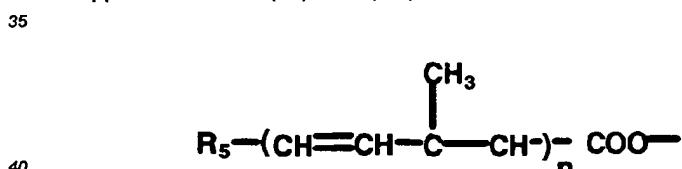
Die vorliegende Erfindung betrifft spontan dispergierbare Konzentrate mit Vitamin-E-Verbindungen, welche mit Wasser, physiologischer Kochsalz- oder Glucoselösung versetzt, Ultramikroemulsionen von hervorragender Phasenstabilität und von überaus deutlich erhöhtem Permeations- und Spreitungsvermögen ergeben; Verfahren zur Aufbereitung von geeigneten pharmazutischen Darreichungsformen, sowie ihre Verwendung als Arzneimittel mit antitumoraler Wirksamkeit.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

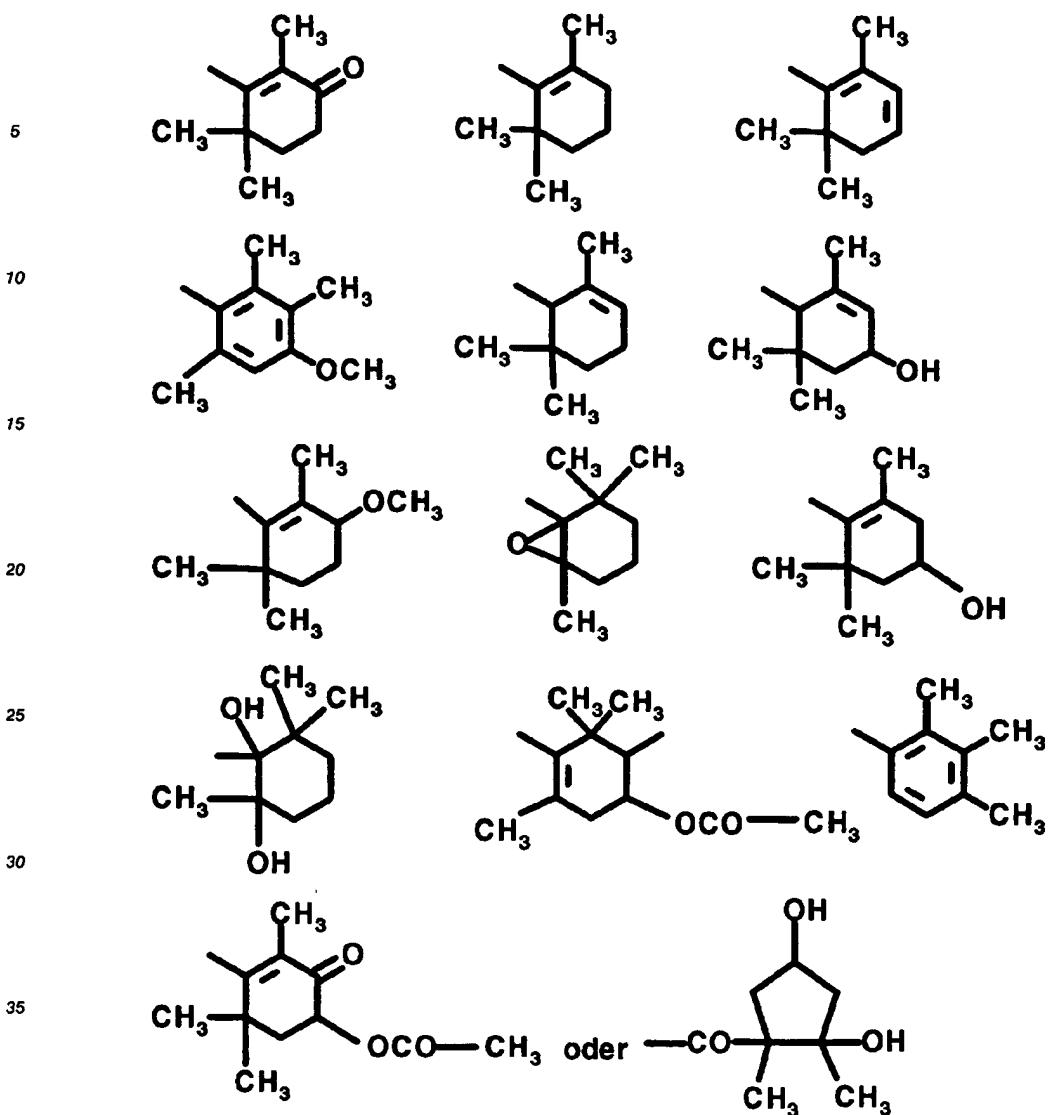
Die laut der vorliegenden Erfindung zu verwendenden Ester mit Vitamin-E-Verbindungen entsprechen den allgemeinen Formeln (I) und (II):



wobei die Radikale R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff oder Methyl bedeuten und das Radikal R₄ eine C₁- bis C₃₂-Alkyl, bzw. eine C₂- bis C₃₂-Alkenyl- oder Alkapolyenketten mit funktioneller Carboxylgruppe oder eine Gruppe der Formeln (VII) oder (VIII) :



50 darstellt, worin n die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 bezeichnet und R₅ für ein Radikal der Formeln



Die Gruppen der Formeln (I) und (II) können in verschiedenen stereoisomeren oder Drehformen vorliegen.

Unter Vitamin-E-Verbindungen sind alle Tocol- und Tocotrienolverbindungen wie z.B.:

45 Tocol [2-Methyl-2(4,8,12-Trimethyltridecyl)chroman-6-ol]

α -Tocopherol [5,7,8-Trimethyltocol]

welches in folgenden Konfigurationen vorliegen kann:

12,12,12- α -Tocopherol

2- α -Tocopherol

50 2-ambo- α -Tocopherol

all-rac- α -Tocopherol

4-ambo-8-ambo- α -Tocopherol

β -Tocopherol [5,8-Dimethyltocol]

γ -Tocopherol [7,8-Dimethyltocol]

55 δ -Tocopherol [8-Methyltocol]

Tocotrienol [2-Methyl-2(4,8,12-Trimethyldeca-3,7,11-trienyl) chroman-6-ol]

p1- oder p2-Tocopherol [5,7,8-Trimethyltocotrienol] und

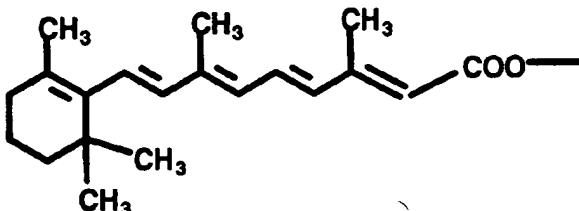
ϵ -Tocopherol [5,8-Dimethyltocotrienol oder ϵ -Tocotrienol]

zu verstehen.

Die Alkylcarboxyl-, Alkenylcarboxyl- oder Alkapolyencarboxylgruppen bei R¹ können geradkettig oder verzweigt sein. Unter Alkapolen sind die entsprechenden Alkadiene, Alkatriene, Alkatetraene, Alkapentae-
ne, Alkahexaene und Alkaheptaene begriffen.

5 Wichtige Gruppen der Formel (V) sind gekennzeichnet durch die Formeln (VII), (VIII), bzw. (IX) :

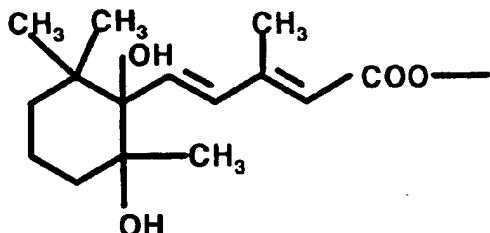
10



(VII)

15

20

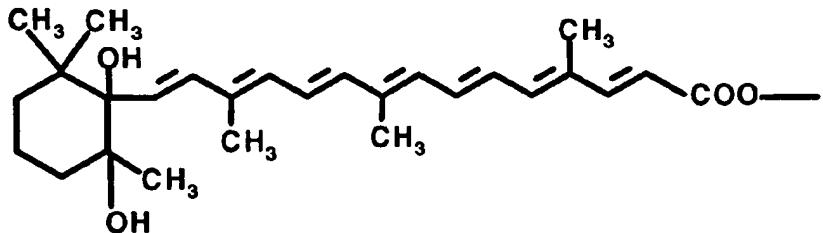


25

(VIII)

30

35



40

(IX)

Die Gruppe der Formel (VII) liegt in verschiedenen stereoisomeren Formen, so z.B. als all-trans, als 9-cis oder als 13-cis Form vor.

Beispiele von erfindungsgemäss zu verwendenden Estern mit Vitamin-E-Verbindungen sind u.a.:

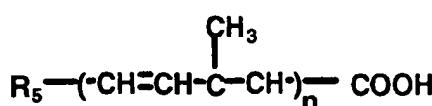
- 45 DL- α -Tocopheryl-Acetat
- DL- α -Tocopheryl-Crotonat
- DL- α -Tocopheryl-Caproylat
- DL- α -Tocopheryl-nValerat
- DL- α -Tocopheryl-Isovalerat
- 50 DL- α -Tocopheryl-Pelargonat
- DL- α -Tocopheryl-10-Undecenoat
- DL- α -Tocopheryl-Laurat
- DL- α -Tocopheryl-2 Dodecenoat
- DL- α -Tocopheryl-Myristat
- 55 DL- α -Tocopheryl-Palmitat
- DL- α -Tocopheryl-Oleat
- DL- α -Tocopheryl-Linolat
- DL- α -Tocopheryl-Linolenat

DL- α -Tocopheryl-ArachidonatDL- α -Tocopheryl-all trans-RetinatDL- α -Tocopheryl-13-cis-Retinat

Die Ester mit Vitamin-E-Verbindungen der Formeln (I) und (II) lassen sich allgemein nach folgenden, an sich bekannten Verfahren herstellen:

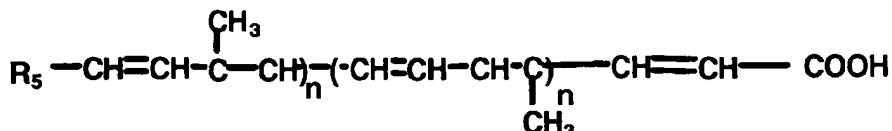
a) Umsetzung einer Verbindung der Formeln (X) und (XI):

10



(X)

15

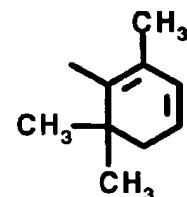
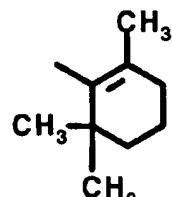
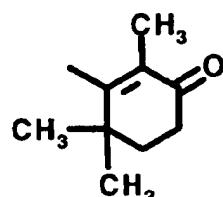


(XI)

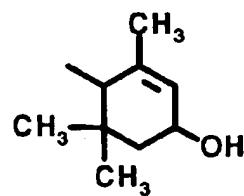
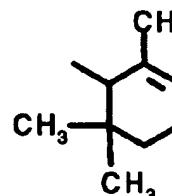
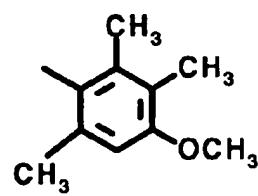
20

worin n in den Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 ist und R₅ für ein Radikal der Formeln:

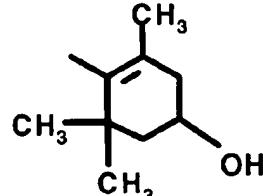
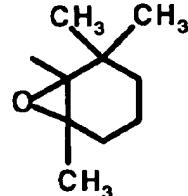
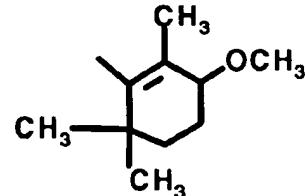
25



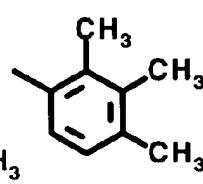
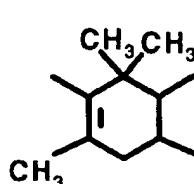
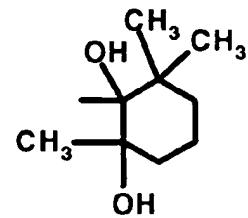
30



40

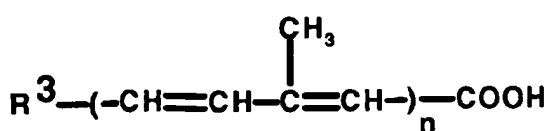
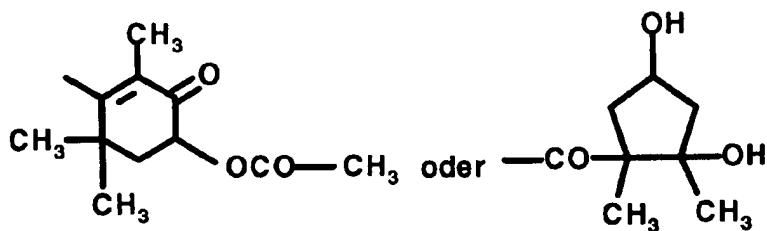


45

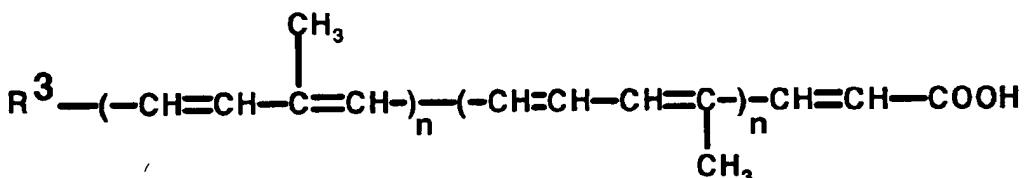


50

55



(X)



(XI)



(XII)

35

worin R^4 eine C_1 - bis C_{32} -Alkyl- oder eine C_2 - bis C_{32} -Alkenyl-, bzw. C_2 - bis C_{32} -Alkapolyengruppe darstellt, mit einem Chlorierungsmittel, bzw. Bromierungsmittel wie z.B. Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder Oxalylbromid und anschliessender Reaktion der entstandenen Chloride, bzw. Bromide mit einer Vitamin-E-Verbindung bei einer Temperatur von 40 bis 120 °C in einem indifferenten Lösungsmittel und in Gegenwart eines Katalyten.

40

Die *spontan dispergierbaren Konzentrate mit Vitamin-E-Ester-Verbindungen* haben überraschenderweise eine ausgezeichnete antitumorale Wirkung, sei es als Konzentrate, sei es als wässrige Mikroemulsionen. Solche Konzentrate ergeben, mit Wasser versetzt, Mikroemulsionen von hervorragender Phasenstabilität und von überaus deutlich erhöhtem Permeationsvermögen. Sie finden Verwendung als Arzneimittel, sowohl zur prophylaktischen, wie auch zur therapeutischen Verabreichung.

45

Die erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentrate enthalten:
 0,001 bis 15 Gewichts-% einzelner Ester von Vitamin-E-Verbindungen der Formeln (I) und (II), bzw. Kombinationen solcher Komponenten, sowie
 0 bis 40 Gewichts-% eines als Hydro trop, bzw. Co-Emulgator dienenden, pharmaverträglichen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches
 50
 0 bis 90 Gewichts-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches
 0 bis 10 Gewichts-% eines Vitamins oder Provitamins und gegebenenfalls übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel.

55

Die erfindungsgemäss einzusetzenden Tenside oder Tensidgemische können anionaktiv, kationaktiv, amphoter oder nicht-ionogen sein. Am besten sind sie *nicht-ionogen* und haben ein HLB-Verhältnis (d.h. eine "hydrophilic-lipophilic-balance") zwischen 2 und 18; bevorzugt liegt es zwischen 2 und 6 einerseits und 10 und 15 anderseits. HLB-Werte geben Auskunft über die hydrophilen und lipophilen Eigenschaften eines Emulgators. Vgl. dazu "Hydrophile-Lipophil Balance: History and recent Developments" von Paul

Becher im Journal of Dispersion Science and Technology. 5 (1), 81-96 (1984).

Geeignete anionische Tenside können sowohl sog. wasserlösliche Seifen als auch wasserlösliche synthetische Verbindungen sein.

Als Seifen eignen sich die Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierten Ammoniumsalze von höheren Fettsäuren (C_{10} bis C_{22}), wie z.B. die natürlichen Na- oder K-Salze der Oel- oder Stearinsäure, oder von natürlichen Fettsäuregemischen, welche sich u.a. aus Kokosnuss- oder Talgöl gewinnen lassen. Ferner sind als Tenside auch die Fettsäure-Methyltaurinsalze, sowie modifizierte und nicht-modifizierte Phospholipide zu erwähnen.

Häufiger werden jedoch sogenannte synthetische Tenside verwendet, insbesondere Fettsulfonate, Fettsulfate, sulfonierte Benzimidazol-Derivate oder Alkylarylsulfonate.

Die Fettsulfonate und -sulfate liegen in der Regel als Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze vor und weisen im allgemeinen einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen auf, wobei Alkyl auch den Alkylteil von Acylresten einschließt. Beispiele hierfür sind das Na- oder Ca-Salz der Ligninsulfosäure, des Dodecylschwefelsäureesters und Sulfonsäuren von Fettalkohol-Äthylenoxyd-Addukten. Die sulfonierte Benzimidazol-Derivate enthalten vorzugsweise zwei Sulfonsäuregruppen und einen Fettsäurerest mit etwa 8 bis 22 C-Atomen. Alkylaryl-Sulfonate sind z.B. die Na-, Ca- oder Triäthanolaminsalze der Dodecylbenzolsulfosäure, der Dibutylnaphthalinsulfosäure oder eines Naphthalinsulfosäure-Formaldehyd-Kondensationsproduktes.

Als nichtionische Tenside stehen in erster Linie zur Wahl die Polyglykolätherderivate von aliphatischen oder 20 cycloaliphatischen Alkoholen, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren und Alkylphenolen, welche 3 bis 30 Glykoläthergruppen und 8 bis 20 C-Atome im (aliphatischen) Kohlenwasserstoffrest und 6 bis 18 C-Atome im Alkylrest enthalten können. Weiterhin kommen als nichtionische Tenside in Frage die wasserlöslichen, 20 bis 250 Äthylen-glykoläthergruppen und 10 bis 100 Propylenäthergruppen enthaltenden Polyäthylenoxydaddukte an Polypropylenglykol und Alkylpolypropylenglykol mit 1 bis 10 C-Atomen in der Alkylkette.

25 Die genannten Verbindungen enthalten üblicherweise pro Propylenglykoleinheit 1 bis 5 Äthylen-glykoleinheiten.

Als Beispiele nicht-ionischer Tenside seien erwähnt:

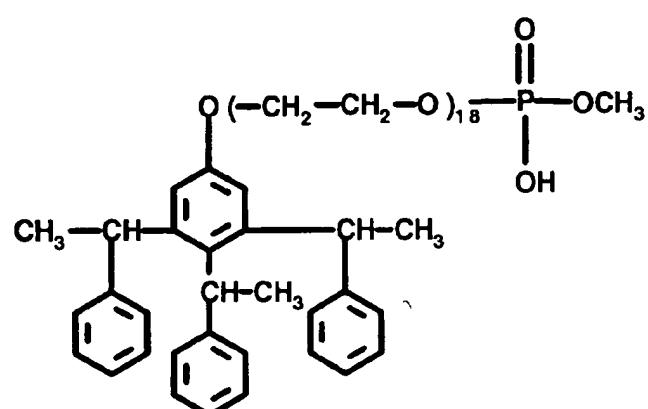
Nonylphenolpolyäthoxyäthanole, Ricinusölpolyglykoläther, Polypropylenglykoleoxyd-Addukte, Tributylphenoxy-polyäthoxyäthanol, Polyäthylenglykol und Octylphenoxy-polyäthoxyäthanol. Überdies kommen auch 30 Fettsäureester von Polyoxyäthylensorbitan, wie das Polyoxyäthylensorbitan-Trioleat, in Betracht.

Bei den kationischen Tensiden handelt es sich vor allem um quaternäre Ammoniumsalze, welche als N-Substituenten mindestens einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen enthalten und als weitere Substituenten niedrige, gegebenenfalls halogenierte Alkyl-, Benzyl- oder niedrige Hydroxyalkylreste aufweisen. Die Salze liegen vorab als Halogenide, Methylsulfate oder Äthylsulfate vor, z.B. das Stearyltrimethylammoniumchlorid oder das Benzyl-di(2-chloräthyl)-äthylammoniumbromid.

In hohem Maße bevorzugt zur Herstellung von erfundungsgemäßen, spontan dispergierbaren Konzentraten sind *Phosphorsäureestertenside*, wie z.B. :

Tristyrylphenolpolyoxyäthylen-18-mono/dimethylphosphorsäureester

40



45

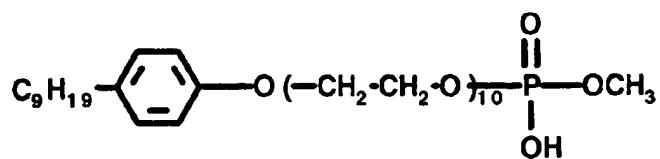
50

55

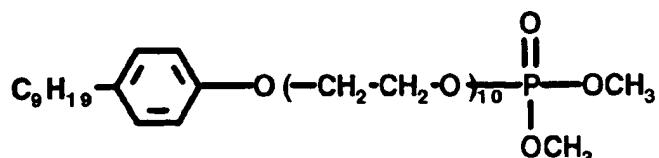
(Sopr phor® FL, Rhône-Poulenc)

Nonylphenol-10-polyoxyäthylen-mono/dimethylphosphorsäureester

5



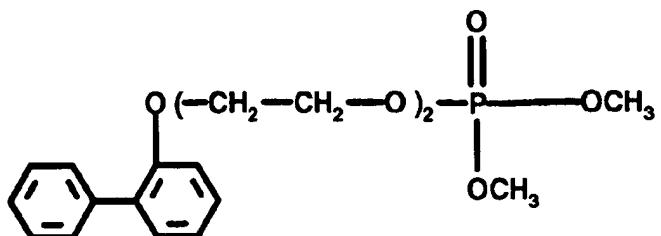
10



15

(Diphosol® 3873, CIBA-GEIGY);

20



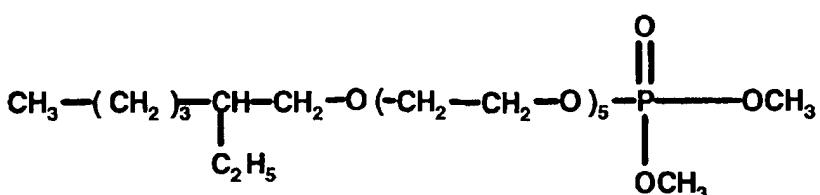
25

(Tensid 508, CIBA-GEIGY);

Tinovetin® JU (CIBA-GEIGY), ein Hydroxybiphenyl-10-Äthoxy-Phosphorsäureester; Butyl-mono-4-Äthoxy-Phosphorsäureester (Zerostat® AT, CIBA-GEIGY), bzw.

30

35



(Zerostat® AN, CIBA-GEIGY)

40

Als *Hydrotrop*, bzw. *Co-Emulgator* dienende, pharmaverträgliche Lösungsmittel lassen sich einsetzen, z.B.:

Ester eines aliphatischen Alkohols (C₃ bis C₁₈) mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₁₀ bis C₂₂), wie etwa Isopropyllaurat, Hexyllaurat, Decyllaurat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat und Laurylmyristat; Kohlenwas-45 serstoffe mit einer geraden Kohlenstoffkette (C₁₂ bis C₃₂), welche mit 6 bis 16 Methylgruppen substituiert ist und 1 bis 6 Doppelbindungen aufweisen kann, wofür Terpene wie Polymethylbutane und Polymethylbu-ten als Beispiele dienen mögen.

Mono-Ester aus Äthylenglykol oder Propylenglykol mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆ bis C₂₂), wie etwa Propylenglykolmonolaurat und Propylenglykolmonomyristat.

50 Ester aus einem aliphatischen Alkohol (C₁₂ bis C₂₂) mit Milchsäure, wie z.B. Myristyl- oder vorzugsweise Lauryl-Lactat; Mono-, Di- oder Triester des Glycerins mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆ bis C₂₂), wie z.B. Glyceryl-Caprylat, oder Miglyol® 812 Neutralöl (Oleum neutrale).

Ester aus einem Poly(2-7)äthylenglykolglyzerinäther mit mindestens einer freien Hydroxylgruppe mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆ bis C₂₂), wie z.B. aliphatische Alkohole (C₁₂ bis C₂₂), somit u.a. Dodecanol, 55 Tetradecanol, Oleylalkohol, 2-Hexyldecanol und 2-Octyldecanol.

Ester mit mindestens einer freien Hydroxylgruppe, aus Poly-(2-10)glykol mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆ bis C₂₂), Monoäther aus einem Polyäthylenglykol mit einem aliphatischen Alkohol (C₁₂ bis C₁₈), wie z.B. Polyoxyäthylen (C₁₀)-octyläther.

Heterocyclische Verbindungen, wie z.B. 1-Methyl-2-Pyrrolidon.

Alle technischen Tenside wurden vor dem Eintrag in die spontan dispergierbaren Konzentrate mittels Filtration, bzw. Chromatographie über neutralem Aluminiumoxyd mit einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran, Äthylalkohol oder Methylchlorid gereinigt.

5 Als Zusätze in die erfundungsgemäßen spontan dispergierbaren Konzentrate eignen sich Vitamine und Provitamine (wie z.B. Vitamin A, Retinol, Carotine, Tocopherole), sowie Antioxydantien und Radikalfänger.

Die zur pharmazeutischen Anwendung erforderliche Tagesdosis beträgt 0,001 bis 25 mg/kg Körpergewicht, wenn möglich verteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen. Hierfür lassen sich die KONZENTRATE mit Vitamin-E-Esterverbindungen in die gängigen pharmazeutischen Zubereitungen und Darreichungsformen wie Dragees,

10 Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulat, Pellets, Lösungen, Ampullen, Emulsionen, Crèmes oder Zäpfchen zusammen mit den üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungs- und Stabilisierungsmitteln einarbeiten.

Die Gegenstand der Erfindung bildenden spontan dispergierbaren Konzentrate, welche Wirkstoffe oder Wirkstoffmischungen der Formeln (I) und (II) enthalten, können dem Menschen oral, durch Injektion (intravenös, subkutan oder intramuskulär) oder in anderer Weise verabreicht werden. Wenn sie als feste

15 Darreichungsformen für die orale Verwendung aufbereitet werden, kann dies in Form von Tabletten, Granulaten, Pellets, Pulvern oder Kapseln, usw. geschehen. Die Aufbereitungen können Zusatzstoffe enthalten, z.B. einen Arzneimittelträger wie eine Saccharid- oder Cellulose-Grundlage, ein Bindemittel wie Stärkepaste oder Methyl-Cellulose, ein Füllmittel oder ein Desintegriermittel, usw. - wobei Zusatzstoffe eingesetzt werden, wie sie üblicherweise bei der Herstellung medizinischer oder paramedizinischer Formu-

20 lierungen verwendet werden. Wenn die erfundungsgetreuen Konzentrate als flüssige Darreichungsformen zu oraler Verabreichung gelangen, so können sie irgend eine aus wässrigen Zubereitungen für innere Verwendung, aus Suspensionen, Emulsionen und Sirups usw. ausgewählte Form haben, und sie können ausserdem in der Form getrockneter Präparate vorliegen, welche vor ihrer Verwendung in Lösung oder Emulsion gebracht werden.

25 Wenn die erfundungsgemäßen Konzentrate in der Form wässriger Lösungen, Suspensionen oder öliger, bzw. wässriger Emulsionen, vorzugsweise als Mikroemulsionen aufbereitet sind, können sie auch injiziert werden. Die Injektionslösungen werden jedoch üblicherweise kurz vor der Anwendung hergestellt, indem man die Konzentrate in wässrigen, flüssigen Medien wie steriles Wasser, Glucoselösung oder physiologischer Kochsalzlösung auflöst oder suspendiert und entgast.

30 Falls erforderlich, können zu einem Injektionspräparat üblicherweise verwendete Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Konservierungsmittel und Zusätze für die Herstellung isotonischer Lösungen hinzugegeben werden. Die auf diese Weise erhaltenen Injektions-Präparate werden intravenös, intramuskulär, subkutan oder in einer anderen geeigneten Weise verabreicht.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls *pharmazeutische Präparate*, welche die beschriebenen, 35 spontan dispergierbaren Konzentrate/Ultramikroemulsionen zur Bekämpfung des Wachstums von Tumorzellen enthalten. Bei den der Erfindung entsprechenden pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen (wie oralen oder rektalen), sowie zur parenteralen oder topischen Verabreichung an Warmblüter, welche das spontan dispergierbare Konzentrat allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.

40 Die Dosierung der erfundungsgemäßen Konzentrate/Mikroemulsionen hängt von der Warmblüterspezies, dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Verabreichungsart ab. So werden z.B. zur Erzielung eines Abtötungseffektes von Tumorzellen an Warmblütern mit geringem Körpergewicht, wie z.B. Mäusen, Ratten und Hamstern, bei subkutaner Verabreichung Dosen im Bereich von ca. 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht, und bei intraperitonealer Verabreichung Dosen im Bereich von 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht angewandt.

45 Die oralen und rektalen Formen der neuen pharmazeutischen Präparate enthalten zwischen 1 bis 95 %, vorzugsweise zwischen 10 bis 95 %, insbesondere zwischen 20 bis 95 % des erfundungsgemäßen, spontan dispergierbaren Konzentrates. Sie können z.B. in Dosis-Einheitsform vorliegen, also als Dragées, Micropellets, Tabletten, Suppositorien oder Ampullen und vor allem als Kapseln.

50 Geeignete pharmazeutisch anwendbare Trägerstoffe für die oralen Formen sind hauptsächlich Füllstoffe, wie Zucker (z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit), Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate (z.B. Tricalcium- oder Calciumhydrogenphosphat), ferner Bindemittel wie Stärke-kleister unter Verwendung von u.a. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffel-stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Hydroxyl-Methylcellulose, Hydroxypropyl-Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder Sprengmittel (wenn erwünscht), wie die obgenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärk, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie z.B. Natriumalginat.

Als Fließreguliermittel sind z.B. die Polyäthylenglykole Nr. 200 bis 600 und höher geeignet.

Die beim Menschen als Darreichungsform bevorzugten Gelatinekapseln werden mit geeigneten Ueberzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen [welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten] Lacklösungen (wässrige oder solche, die unter Verwendung organischer Lösungsmittel aufbereitet worden sind), oder magensaftresistent Ueberzüge aus Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie mikrokristalliner Cellulose (Avicel®), Acetylcellulosephthalat, Hydroxymethylcellulosephthalat (Metolose™), Hydroxypropylmethylcellulose-Acetatsuccinat (AQOAT™) oder einem Copolymerisat wie Eudragit® L 30 D verwendet.

Als erfindungsgemäss besonders geeignete, oral anwendbare pharmazeutische Darreichungsform eignen sich Steckkapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glyzerin oder Sorbitol. Die Weich- bzw. Hartgelatine-Kapseln, sowie solche aus AQOAT™ (Hydroxypropyl-Methylcellulose-Acetat-Succinat) können das der Erfindung entsprechende, spontan dispergierbare Konzentrat im Gemisch mit Füllstoffen, wie Laktose, Bindemitteln wie Stärke und/oder Gleitmitteln wie Talk oder Magnesium-Stearat und gegebenenfalls mit Stabilisatoren und Antioxydantien wie z.B. α -, β - oder γ -Tocopherol enthalten. Der Einsatz von geeigneten Flüssigkeiten wie flüssigen Polyäthylenglykolen No. 200 bis 600 als Verdünnungsmittel kann sich empfehlen, wobei sich ebenfalls Stabilisatoren und Antioxydantien zufügen lassen.

Zur parenteralen Verabreichung werden die erfindungsgemässen Konzentrate mit destilliertem Wasser versetzt. Der entstehenden wässrigen Injektions-Mikroemulsion können Viskositätsverhöhnende Stoffe, wie z.B. Na-Carboxymethylcellulose, Sorbit, Mannit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren und Antioxydantien zugefügt werden.

Die pharmazeutischen Präparate für die parenterale Anwendung enthalten vorzugsweise zwischen 0,1 bis 60 %, und hauptsächlich zwischen 1 bis 40 % des erfindungskonformen, spontan dispergierbaren Konzentrates.

Als topisch anwendbare Präparate, welche sich vornehmlich zur Prophylaxe und Therapie von Hautkrebsarten eignen, kommen z.B. Crèmes, Salben, Pasten, Pomaden, Schäume, Tinkturen und Lösungen in Betracht, welche zwischen 0,01 bis 70 % des erfindungsgemässen Konzentrates enthalten.

Für Crèmes und Öl-in-Wasser-Emulsionen, welche mehr als 50 % Wasser aufweisen, verwendet man als ölige Grundlage in erster Linie Fettalkohole, z.B. Lauryl-, Cetyl- oder Stearylalkohol, flüssige bis feste Wachse, z.B. Isopropylmyristat, Woll- oder Bienenwachs und/oder Kohlenwasserstoffe wie z.B. Vaseline (Petrolatum) oder Paraffinoel. Zur Emulgierung dieser ölichen Grundlagen eignen sich in erster Linie oberflächenaktive, pharmaverträgliche Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, wie z.B. nicht-ionogene Emulgatoren, vorab Fettsäureester von Polyalkoholen oder Äthyleneoxydaddukten (etwa Polyglycerinfettsäureester oder Polyäthylensorbitan-Fettsäureester) mit einem HLB-Wert von unter 8. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Mittel, welche die Austrocknung der Crèmes verhindern, z.B. Polyalkohole wie Glyzerin, Sorbit, Propylenglykol und/oder Polyäthylenglykole No. 200 bis No. 600, ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Salben sind Wasser-in-Oel Emulsionen, die bis zu 70 %, vorzugsweise jedoch zwischen 20 und 50 % Wasser oder wässrige Phasen enthalten.

Als Fettphase kommen in erster Linie Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline, Paraffinoel und/oder Hartparaffine in Frage, welche zur Verbesserung des Wasserbindungsvermögens geeignete Hydroxydverbindungen, wie z.B. Fettalkohole oder Ester, davon etwa Cetylalkohol oder Wollwachsalkohole, enthalten.

Fallweise werden noch Emulgatoren mit einem HLB-Wert von 8 bis 16, wie z.B. Sorbitan-Fettsäureester (etwa Sorbitanisostearol) zugesetzt. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Feuchthaltungsmittel, wie Polyalkohole (Glycerin, Propylenglykol, Sorbit und/oder Polyäthylenglykole No. 200, 400, 600); ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Fettsalben sind wasserfrei und enthalten als Grundlage vornehmlich Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin, Vaseline und/oder flüssige Paraffine; überdies natürliche oder partial synthetische Fette wie z.B. Kokosfettsäuretriglycerid, ferner: Fettsäurepartialester des Glycerins, wie z.B. die im Zusammenhang mit den Salben erwähnten, die Wasser-Aufnahmefähigkeit steigernden Fettalkohole, Emulgatoren und/oder Zusätze.

Pasten sind Crèmes und Salben mit sekretabsorbierenden Puderbestandteilen, wie beispielsweise Metalloxide (etwa Titanoxid oder Zinkoxid), ferner Talk und/oder Aluminiumsilikate, welche die Aufgabe haben, vorhandene Feuchtigkeit oder Sekrete zu binden.

Schäume werden aus Druckbehältern verabreicht und sind in Aerosolform vorliegende Öl-in-Wasser Emulsionen der erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentrate, wobei halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie z.B. Chlorfluorinierte Räumkästen: etwa Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan) als Treibmittel verwendet werden. Dazu kommen gegebenenfalls die üblichen Zusätze wie Konservierungsmittel, usw.

Verfahrensbeispiele zur Herstellung von Estern mit Vitamin-E-Verbindungen

1. Herstellung von DL- α -Tocopherylpalmitat

5 Zu 450 mg DL- α -Tocopherol und 50 mg Dimethylformamid in 30 ml Toluol werden bei 20 °C 350 mg Palmitoylchlorid (ca. 20 % Überschuss) in 20 ml Toluol zugetropft. Die Reaktionslösung wird am Rückfluss während drei Stunden auf 80 °C erhitzt. Anschliessend wird das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation entfernt und der Rückstand in Acetonitril umkristallisiert. Man erhält das reine DL- α -Tocopherylpalmitat mit einem Schmelzpunkt von 53° bis 55° °C.

10 Auf gleiche Weise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

15	DL- α -Tocopherylpivaloylat DL- α -Tocopherylcrotonat DL- α -Tocopheryl-nValerat	BI BI BI	1.50102 1.50378 1.49528
20	DL- α -Tocopherylcaprolylat	UV λ max. 296,8 BI	1.48018
25	DL- α -Tocopheryl-10-Undecenoat	UV λ max. 296,6; 233,6 BI	1.49188
	DL- α -Tocopheryl-2-Dodecenoat	UV λ max. 296,4; 233,0 BI	1.49388
	DL- α -Tocopheryl-Oleat	BI	1.48158

2. Herstellung von DL- α -Tocopheryl-Linolenat

30 Zu 300 mg Linolensäure in 20 ml Toluol tropft man bei 10 °C 200 mg Oxalylchlorid in 30 ml Toluol. Die Reaktionslösung wird bei 20 °C während 24 Stunden stehen gelassen. Anschliessend werden unter Vakuum 10 ml Toluol abdestilliert und dann 400 mg DL- α -Tocopherol, sowie 50 mg Dimethylformamid zugesetzt. Nach 2-stündiger Erhitzung bei 90 °C wird das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation entfernt. Der Rückstand wird auf einer Silicagelsäule mit Cyclohexan/Essigester (80:20) als Eluiermittel chromatographiert. Man erhält das DL- α -Tocopheryllinolenat mit einem Brechungsindex BI von 1.48290.

35 Auf entsprechende Weise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

40	DL- α -Tocopheryloleat DL- α -Tocopheryllinolat DL- α -Tocopheryl-all trans-Retinat	IR NIR	BI BI BI	1.49302 1.48888 1.55350 ν (C=O) (C=C) [Retinat]
45	DL- α -Tocopheryl-13-cis-Retinat	NIR	1723 cm^{-1} 1583 cm^{-1}	1583 cm^{-1} (C=C) [Retinat]

N.B.: BI = Brechungsindex

50

$$n_D^{20} = \text{Refractive Index (RI)},$$

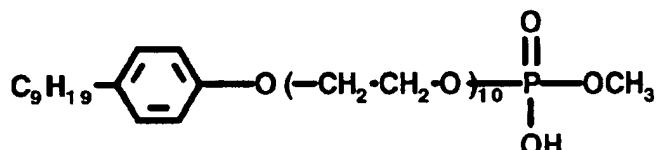
55 gemessen im DUR Refractometer Schmidt + Haensch, Berlin
IR = Infrarot Spektren, gemessen am Spektrophotometer Perkin-Elmer 683G
NIR = Near infrared (FT Raman) Spektren, gemessen am Spektrometer BRUKER IFS 88 mit Raman Modul FRA 106 und NIR Neodym-YAG-Laser, Anregung bei 1064 nm

UV-Spektren gemessen am Spektrophotometer Shimadzu
UV-160A

5 *Zusammensetzungsbispiel von erfundungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentraten zur
Verwendung als Arzneimittel, welche als antitumorale Wirkstoffe Vitamin-E-Ester gemäss den
Formeln (I) und (II) enthalten*

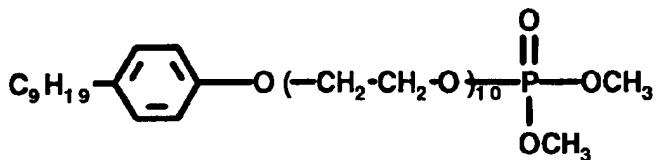
a) 0,5 bis 15 Gewichts-% eines oder mehrerer Ester mit Vitamin-E-Verbindungen der Formeln (I) und (II)
0 bis 40 Gewichts-% Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder Miglyol® 812 (Dynamit Nobel)
10 20 bis 45 Gewichts-% Diphasol® 3873 (CIBA-GEIGY)
20 bis 45 Gewichts-% Invadin® JFG 800 % (CIBA-GEIGY)
b) 0,5 bis 15 Gewichts-% eines oder mehrerer Ester mit Vitamin-E-Verbindungen der Formeln (I) und (II)
0 bis 40 Gewichts-% Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder Miglyol® 812 (Dynamit Nobel)
20 bis 45 Gewichts-% Invadin® JFG 800% (CIBA-GEIGY)
15 20 bis 45 Gewichts-% Soprophor® FL (Rhône-Poulenc)
Miglyol® 812-Neutralöl ist ein *Neutralöl* (Oleum neutrale) der Firma Dynamit Nobel, das einem gemischt-säurigen Triglycerid der fraktionierten Kokosfettsäuren C₈ bis C₁₀ entspricht.
Diphasol® 3873 ist ein Mischemulgator, bestehend aus je 50 % der beiden Verbindungen mit den Formeln:

20



25

30



(DIPHASOL® 3873 CIBA-GEIGY)

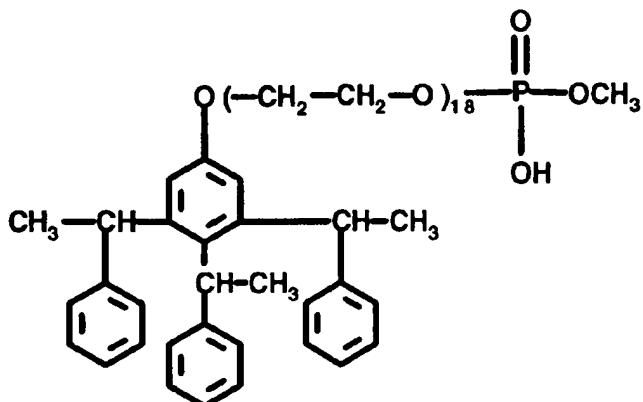
35

Invadin® JFG 800% (CIBA-GEIGY) ist ein tert. Octylphenylpolyoxyäthyleneäther mit 9 bis 10 Oxyäthylen-gruppen.

Soprophor® FL (Rhône-Poulenc) ist ein Tristyrylphenolpolyoxyäthylen-18-mono/dimethyl-Phosphorsäure-ster:

40

45



50

55

(SOPROPHOR® FL, Rhône-Poulenc)

Experimenteller Nachweis des Spreitungs- und Wanderungsvermögens der erfindungsgemässen MARIGENOL®-Konzentrate und Ultramikroemulsionen.

5 Methode: DG-Platte 0,25 mm Kieselgel 60F254, Merck Art. No. 11'798 mit Konzentrationszone
 Laufmittel: PBS Dulbecco's ohne Ca und Mg (= Ringerlösung, bzw. Kochsalzlösung,
 gepuffert)
 Entwicklungszeit: 15 Minuten

10 ERGEBNIS : Rf.-Werte			
		0,1 % Substanz, gelöst in Methylenchlorid	Microemulsion mit 1000 ppm. Konzentrat
15 Rf.-Werte:			
16	Ergocalciferyl-all trans Retinat : (mit DL- α -Tocopheryl-Acetat als Co-Emulgator)	0	45,45
17	DL- α -Tocopheryl-C 8:0 Ester	0	21,21
18	DL- α -Tocopheryl-C 10:1-Undecenoat	0	59,68
19	DL- α -Tocopheryl-C 16:0 (Palmitat)	0	48,48

P.S.: Mikroemulsionen 1:1'000 = 1'000 ppm Konzentrat = 1 mg/ml.

25 Die oben angeführten Rf.-Werte vermitteln wichtige Hinweise auf das Verhalten der erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentrate, welche mit Ester-Verbindungen der Formeln (I) und (II) gebildet und mit Wasser verdünnt werden, in den Zellverbänden und insbesondere an den Zellmembranen. Durch die geringe Oberflächenspannung für Mikroemulsionen aus diesen Konzentraten mit Werten von 30 bis 32 mN/m⁻¹, den kleinen Teilchenradius der sich ausbildenden Mikromizellen, sowie die niedrige Viskosität der Emulsionen werden vorab das Diffusionsvermögen und die Spreitung (und damit die Bioverfügbarkeit) der antitumoral wirksamen Verbindungen der Formeln (I) und (II) in ausnehmend günstiger Weise beeinflusst. Kontrollmessungen, ausgeführt am Institut für Polymere der E.T.H., Zürich, haben ergeben, dass die hydrodynamischen Radien für die Mizellen um 1,5 bis 3 nm betragen. (Prof. Dr. Pier Luigi LUISI und Prof. Dr. Peter SCHURTERBERGER).

35 36 Beispiel für die pharmazeutische Herstellung eines Systempräparates mit erfindungsgemässen Konzentraten in der Form von "multiple units".

a) Granulierung

40	Metolose® 90 SH-4000 (Shin-Etsu Chemical)	90.0 g
	Avicel® PH-101	80.3 g
	Erfindungsgemässes KONZENTRAT	139.4 g
	Aerosil® 200	80.3 g
	Σ	390.0 g

45 Granulieren/formen im Schnellmixer oder im Rotationsbett unter Zusatz von 110g Äthanol, brechen, sieben 18 bis 42 mesh, trocknen 24 h bei 40 °C.

b) MSR- und RETARD-Ausrüstung

50 im Rotationsbett mit AQUAT® AS-HG (Shin-Etsu Chemical) und Talk
 c) Zusammensetzung fertiges Granulat/bzw. Micropellets

5

Kernmaterial	44 %
Erfindungsgemässes KONZENTRAT	25 %
MSR-Beschichtung	31 %
Σ	100 %

N.B.: MSR = Magensaft-Resistenz. Die Pellets/Granulate gemäss a) können auch ohne Befilmung unmittelbar in Kapseln abgefüllt werden, welche aus AQUATM (HPMC-AS-M oder HPMC-AS-N) hergestellt sind, mit Aceton/Ethanol 1:1 verschlossen werden und so die Funktionen der MSR und der verzögerten Abgabe (Retard) angemessen steuern.

Biologische Prüfungen

Die *antitumorale Wirkung* von spontan dispergierbaren Konzentraten, welche Vitamin-E-Ester gemäss 15 den Aufarbeitungsbeispielen a) und b) enthalten, bzw. jene der damit gebildeten Mikroemulsionen wird anhand folgender Prüfungsergebnisse bestätigt:

1. In vitro-Tests mit geeigneten Tumorzell-Linien

20 Es wurde ein biologisches Assay-System entwickelt, das mit Mikrotiterplatten und Verdünnungsreihen arbeitet. Angesetzt werden je 10^4 /ml Tumorzellen in Kulturmedium RPMI 1640 mit 10 % fötalem Kalbserum inaktiviert (GIBCO); sie werden so undicht ausgesät, dass sie während des Assays wachsen können, in sog. nichtkonfluenten Monolayers. Die Probenzugabe erfolgt nach 6 bis 24 Stunden, mit 100 μ l pro Reihe, die man im 1. Loch mit 100 μ l Medium versetzt. Davon wird die Hälfte entnommen und in das folgende Loch eingebracht, wieder mit 100 μ l Medium versetzt, usf. Es entsteht eine geometrische Verdünnungsreihe $n_{\frac{1}{2}}$.

25 Die Proben werden im Plaque Assay während 3 bis 5 Tagen bei 37° C mit 3½ % CO_2 inkubiert. Anschliessend färben/fixieren mit 0,1 % Kristallviolett (Fluka, Buchs) in einer Lösung von 70 % Methanol, 1 % Formaldehyd, 29 % Wasser. Die Auswertung wird am Mikroskop vorgenommen, Vergrösserung 300-fach. Man bestimmt die grösste cytotoxische Verdünnung. Die quantitative Auswertung lässt sich auch 30 mittels Scanning und Absorptionsmessung am Spektrophotometer vornehmen.

AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

35 a) TS/A-Assay: grösste zelltoxische Verdünnung

35

TUMORLINIE PRÄPARAT	TS/A	
	Murines Adenokarzinom In Verdünnung wirksam bis 1:	
EXPOSITION	24 h	72 h
C 8 : 0-DL- α -TOCOPHERYLESTER	4'000'000	32'000'000

50 TS/A : murines Adenokarzinom (spontane Mammakarzinom)
Prof.Dott. Guido FORNI, Istituto di Microbiologia,
Università degli Studi di TORINO, Scuola di Medicina

55 b) Py 6-ASSAY: grösste zelltoxische Verdünnung

5	TUMORLINIE	Py 6 (Polyoma virus transformierte 3T3 mouse cells, Fibroblasten)	
10	PRÄPARAT	In Verdünnung wirksam bis 1 :	
15	EXPOSITION	20 h	60 h
20	C 8 : 0-DL- α -TOCO-PHERYLESTER	8'000'000	16'000'000
25	C 11 : 1-DL- α -TOCO-PHERYLESTER	12'000'000	48'000'000
30	C 18 : 1-DL- α -TOCO-PHERYLESTER	6'000'000	24'000'000
	C 18 : 3-DL- α -TOCO-PHERYLESTER	6'025'000	48'200'000
	DL- α -TOCOPHERYL-all trans-RETINAT	12'000'000	96'000'000

Py 6 : Polyoma-Virus-transformierte 3T3 Zellen der Maus
(Fibroblasten)

35 c) Andere Tumor-Zell-Linien

40

45

50

55

5	TUMORLINIEN PRÄPARAT	Y T 43 In Verdünnung wirksam bis 1 :	P 815 In Verdünnung wirksam bis 1 :	L 929 In Verdünnung wirksam bis 1 :
10	Exposition	4 Tg	4 Tg	2 Tg
15	C 8 : 0-DL- α -TOCO-PHERYLESTER	32'000'000	32'000'000	64'000'000
20	C 16 : 0-DL- α -TOCO-PHERYLESTER	16'000'000	16'000'000	64'000'000

Y T 43 : **ibridoma/anticorpi monoclonali (Hybridom-Zellen)**P 815 : **mastocitoma**L 929 : **fibroblastoma**

Prof. Guido Forni, Istituto di Microbiologia, Università degli Studi di Torino, Scuola di Medicina.

d) Zelltoxizität auf humanen Tumorzell-Linien

Überlebensquote in % (MTT-Methode mit Tetrazolblau)

VERDÜNNUNG 1 : 1'000'000

35	ZELL-LINIE PRÄPARAT	ST-4	RAJI	K 562	H L 60
40	DL- α -TOCOPHERYL-CAPROYLAT	1	8	7	7
45	C 11 : 1-DL- α -TOCOPHERYLESTER	--	1	1	0

VERDÜNNUNG 1: 10'000'000

ZELL-LINIEN PRÄPARAT	ST-4	RAJI	K 562	H L 60
TOCO-CAPROYLAT	41	73	85	56
DL- α -TOCOPHERYL- C 11:1	67	10	85	100

ST-4 Linfoma convoluto T	K 562	Eritroleucemia
RAJI Leucemia linfoide B	H L 60	Leucemia mieloide

Weitere Prüfungen mit humanen Tumorzell-Linien

Das BATTELLE INSTITUT, Frankfurt, (Dr. Matthias GIESE) hat die zytotoxische Wirkung bei verschiedenen soliden, eher langsam wachsenden Tumorarten geprüft. Eingesetzt wurden 2 %-Konzentrate (gewichtsmässig) von:

A CALCIOL-CHOLECALCIOL-ESTER-MISCHUNG

B. CALCIOSI =all trans-BETINAT

C DL- α -TOCOPHERYLESTER-MISCHUNG

mit folgenden humanen Tumorzell-Linien (DKFZ, Heidelberg, BRD):

30

1 EJ 28	Blasen-Karzinom
2 LX-1	Lungen-Karzinom

35 Als Kontroll-Substanzen wurden biologische "response modifiers" (BRM) verwendet:

a rhu Interferon-Gamma (Biozol, BRD)

b rhu Tumor-Nekrose Faktor Alpha (Biozol, BRD)

Ergebnis-Ausweis mittels Verdünnungsreihen und in der Kurzform der IC₅₀. (= Inhibitory Concentration; bzw. LC = Lethal Concentration) Inkubierung der Zellen über 24 h, bzw. 72 h bei 37 °C; Vitalitäts-

40 Färbetest nach 3, bzw. 14 Tagen. Testbereich 1:10⁵ bis 1:10⁹.

Es konnten kleinere Unterschiede zwischen den Zell-Linien, wie auch zwischen den drei Wirkstoff-Konzentraten festgestellt werden. Die LC_{50} lag im Verdünnungsbereich 1:10⁶ bis 1:10⁷.

Der Hauptbefund der Tests lautet: *es liegt eine zytotoxische und keine zytostatische Wirkung vor.*

Der stärkste Zytotoxizitäts-Effekt ließ sich für die CALCIOL/CHOLECALCIOLESTER-MISCHUNG ermitteln.

45 tein. Aber auch die Verwendungen eines Konzentrates mit einer Mischung von Tocopheryl-Estern ergab beachtliche Resultate und kann für die abwechselnde Verabreichung in Frage kommen. Die Kontroll-Substanzen BRM zeigten hingegen keine messbaren Wirkungen auf die 2 geprüften Zell-Linien.

Die nachstehend als Beilage 1/1, Abbildung 1 und 2 wiedergegebenen graphischen Darstellungen fassen die Ergebnisse für die drei Konzentrate A, B und C zusammen. Vgl. die techn. Beilage. Abbildungen

50 1 + 2.

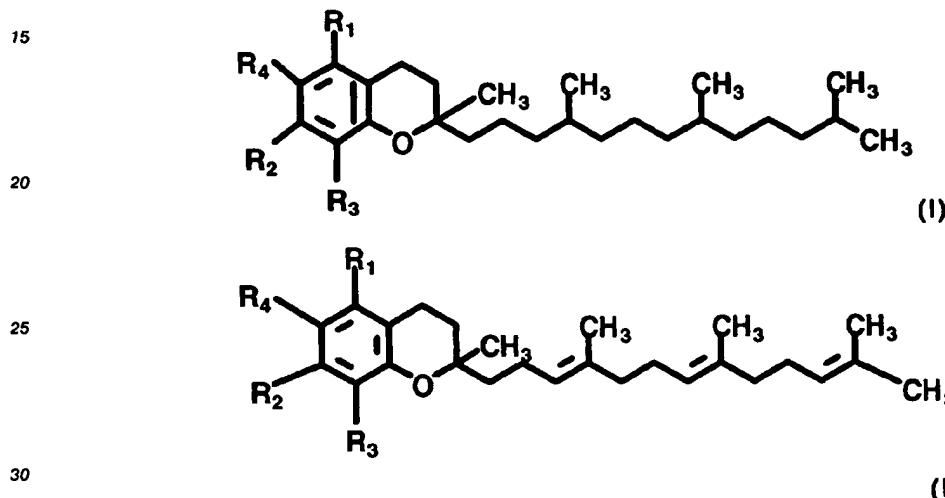
Nachweis der Membran-Penetration an der Tumorzelle

Am Lichtmikroskop wie auch mithilfe der "Laser scanning microscopy" lässt sich aufzeigen, dass wenige Stunden nach der Inkubation (Beispiel Py6 - Polyoma Virus transformierte Fibroblasten, 3T3-Zellen der Maus; dünn ausgesät, mittler Verdünnung der Wirkstoff-Konzentrate) sich in Kranz von Vakuolen um den Zellkern herum ausbildet.

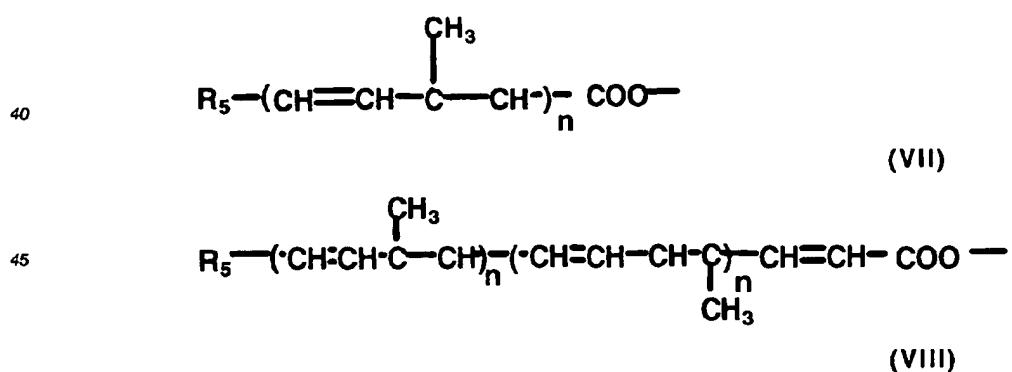
Der analytische Nachweis, dass diese Vakuolen die Vitamin-E-Wirksubstanzen enthalten, kann sehr deutlich dadurch erbracht werden, dass man den gereinigten inkubierten Tumorzellen das Zellplasma entnimmt, es zentrifugiert und mithilfe von mikellarer Kapillar-Zonen-Elektrophorese untersucht, (Beckman Instruments, P/ACE System 2000, Version 1.50). Es entsteht nach rund 6 Minuten Laufzeit ein scharfer, 5 charakteristischer Peak.

Patentansprüche

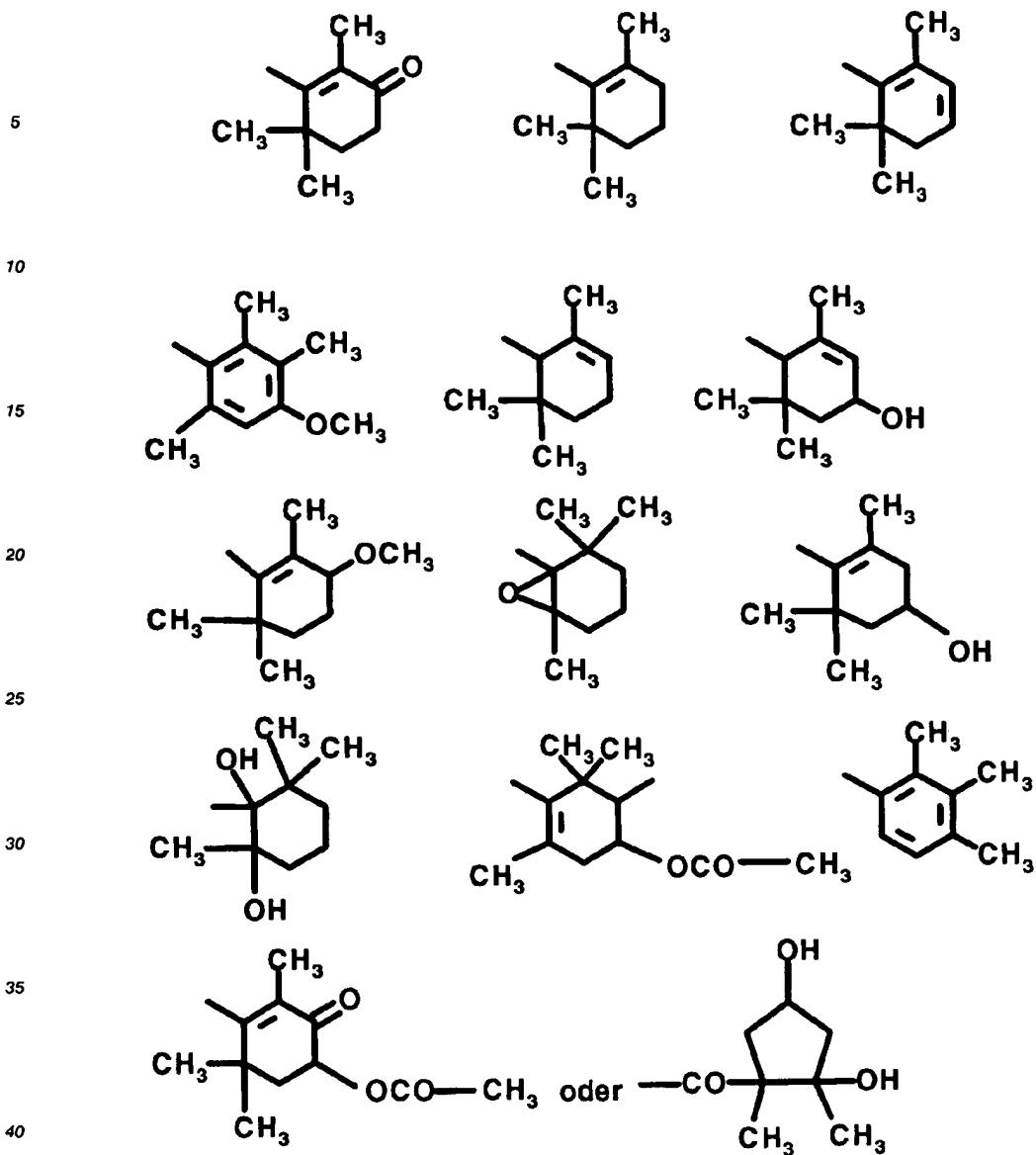
1. Spontan dispergierbares Konzentrat, welches mit Wasser versetzt Mikroemulsionen von hervorragender 10 Phasenstabilität und von überaus deutlich erhöhtem Permeationsvermögen ergibt, dadurch gekennzeichnet, dass es als antitumorale Komponente 0,001 bis 15 Gewichts-% einer Verbindung der Formeln (I) und (II):



wobei die Radikale R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff oder Methyl bedeuten und das Radikal R₄ eine C₁- bis C₃₂-Alkyl, bzw. eine C₂- bis C₃₂-Alkenyl- oder Alkapolyenketten mit funktioneller Carboxylgruppe oder 35 eine Gruppe der Formeln (VII) oder (VIII) :



darstellt, worin n die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 bezeichnet und R₅ für ein Radikal der Formeln



steht, bzw. einer Kombination solcher Wirkstoffe, sowie
 0 bis 40 Gewichts-% eines als Hydrotrop, bzw. Co-Emulgator dienenden, pharmaverträglichen Lö-
 45 sungsmittels oder Lösungsmittelgemisches
 0,001 bis 90 Gewichts-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches
 0 bis 10 Gewichts-% eines Vitamins oder Provitamins
 0 bis 10 Gewichts-% pharmaübliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel enthält.

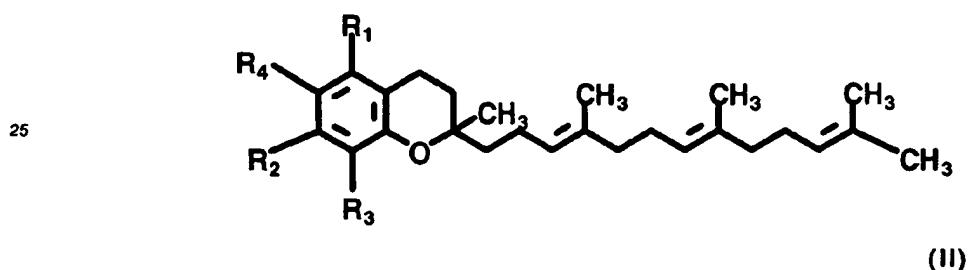
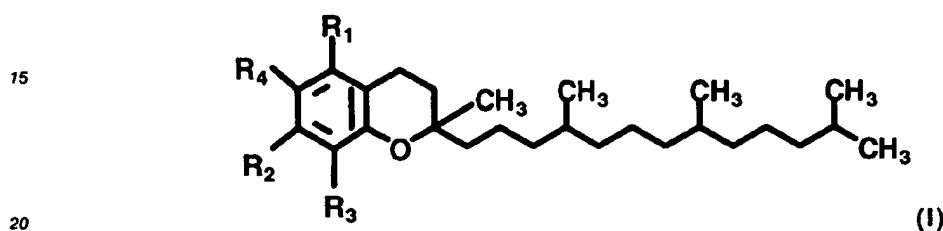
50 2. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Tensid
 ein nicht-ionogenes Tensid mit einem HLB-Wert zwischen 2 und 18, vorzugsweise zwischen 2 und 6
 und/oder ein Phosphorsäureester-Tensid enthält.

55 3. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es
 7,5 bis 15 Gewichts-% ines oder mehrerer Ester mit Vitamin-E-Verbindungen der Formeln (I) und (II)
 0 bis 40 Gewichts-% Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder Neutralöl
 20 bis 45 Gewichts-% Nonylphenol-10-polyoxyäthylen-mono/dimethyl Phosphorsäureester und
 20 bis 45 Gewichts-% des wasserfreien tert. Octylphenolpolyoxyäthylenäthers mit 9 bis 10 Oxyäthyl n-

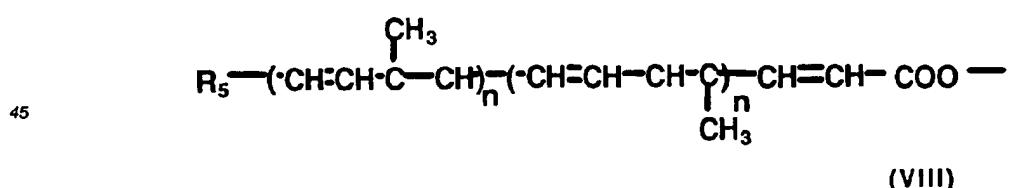
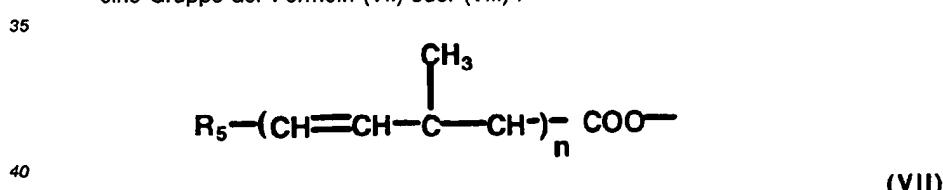
gruppen enthält.

4. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es
7,5 bis 15 Gewichts-% eines oder mehrerer Ester mit Vitamin-E-Verbindungen der Formeln (I) und (II)
5 0 bis 40 Gewichts-% Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder Neutralöl
20 bis 45 Gewichts-% Tristyrylphenolpolyoxyäthylen-18-mono/dimethyl-Phosphorsäureester und
20 bis 45 Gewichts-% des wasserfreien tert. Octylphenylpolyoxyäthylenäthers mit 9 bis 10 Oxyäthylen-
gruppen enthält.

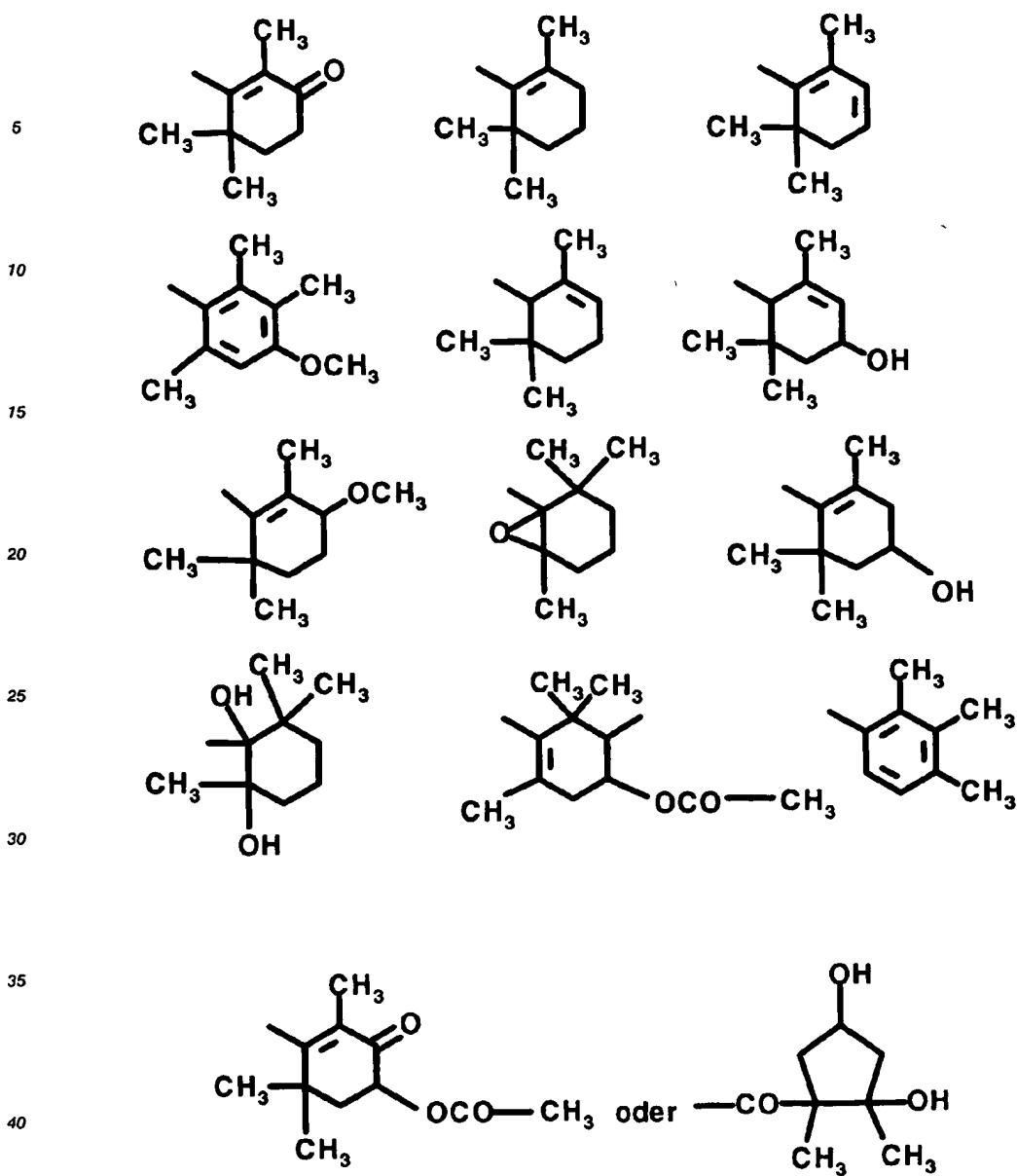
10 5. Ester mit Vitamin-E-Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (II), zur Verwendung als Arzneimittel
mit antitumoraler Wirksamkeit :



wobei die Radikale R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff oder Methyl bedeuten und das Radikal R₄ eine C₁- bis C₃₂-Alkyl, bzw. eine C₂- bis C₃₂-Alkenyl- oder Alkapolyenketten mit funktioneller Carboxylgruppe oder eine Gruppe der Formeln (VII) oder (VIII) :



50 darstellt, worin n die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 bezeichnet und R₅ für ein Radikal der Formeln

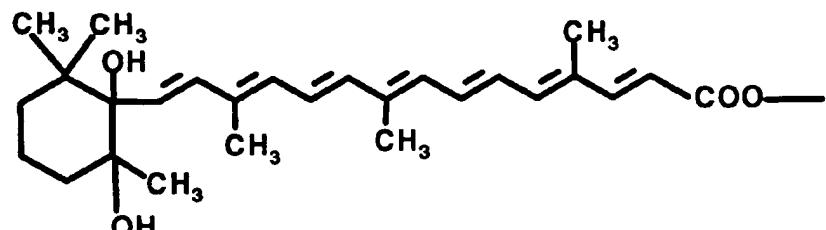
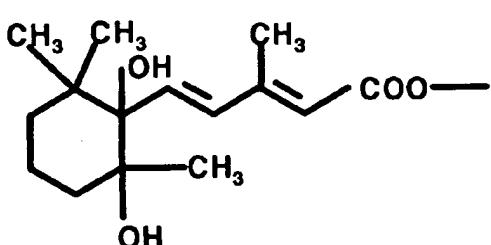
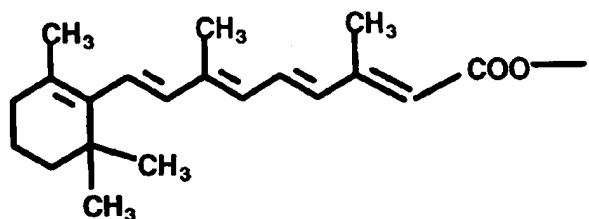


steht.

45 6. Ester mit Vitamin-D-Verbindungen gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Radikal R₄ in den Formeln (I) bis (II) eine C₄- bis C₂₂-Alkylcarboxyl-, bzw. eine C₄- bis C₂₂-Alkenylcarboxyl- oder eine C₄- bis C₂₂-Alkapolyencarboxylgruppe bezeichnet oder für ein Radikal der Formeln (VII), (VIII) oder (IX) :

50

55



steht.

30

7. Therapeutisches Systempräparat, welches 1 bis 95 Gewichts-% des spontan dispergierbaren Konzen-
trates gemäss einem der Ansprüche 1 oder 4 enthält und welches in Dosis-Einheitsform als Micropel-
lets, Granulat, Dragées, Suppositorien, Ampullen oder als Kapseln vorliegt.

35

8. Therapeutisches Systempräparat gemäss Anspruch 7, welches 44 Teile Kernmaterial für die Granulat-,
bzw. Pellet-Bildung, 25 Teile eines erfindungsgemässen Konzentrates und 31 Teile magensaftresistente
40 und retardierende Beschichtung mit Hydroxylpropyl-Methylcellulose-Acetat-Succinat enthält.

9. Therapeutisches Systempräparat gemäss Anspruch 7, welches 64 Teile Kernmaterial für die Granulat-,
bzw. Pellet-Bildung und 36 Teile eines erfindungsgemässen Konzentrates enthält und in pharmazeu-
45 tisch geeignete Kapseln aus Hydroxylpropyl-Methylcellulose-Acetat-Succinat abgefüllt wird.

45

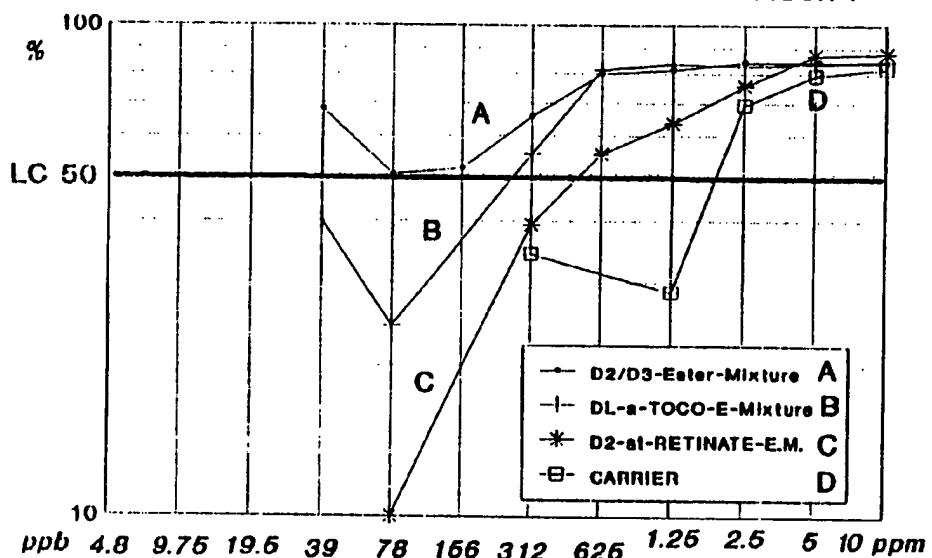
50

55

BATTELLE INSTITUT, FRANKFURT
 IN-VITRO PRÜFUNGEN AUF ZYTOTOXIZITÄT (LC50)
 MIT ZELL-LINIEN VON HUMANEN SOLIDEN TUMOREN
 HERBST 1991

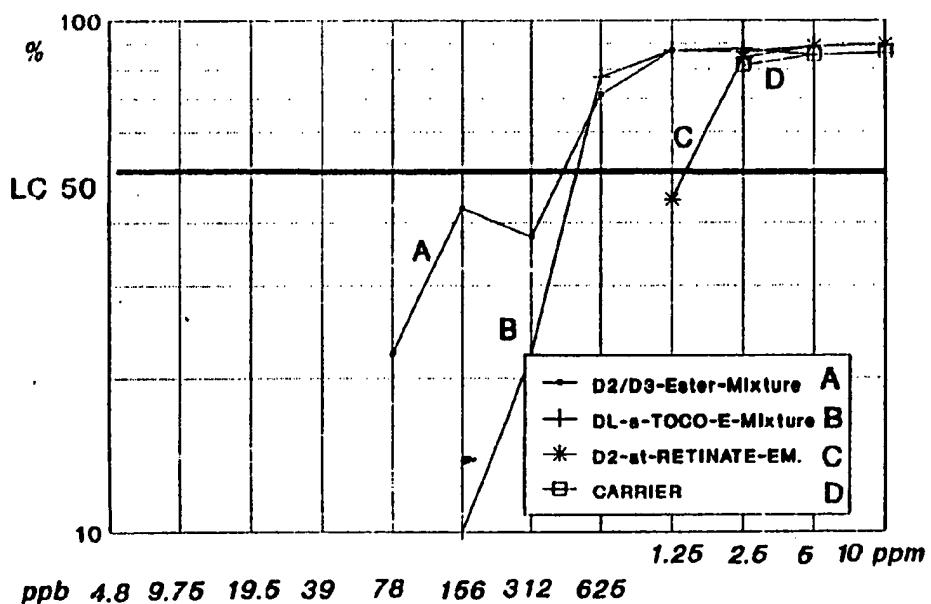
EJ 28 BLASENKARZINOM
 72 h EXPOSITION, 3 Tage Kultur

FIGUR 1



LX-1 LUNGENKARZINOM
 72 h EXPOSITION, 3 Tage Kultur

FIGUR 2





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 11 2856

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CLS)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der umgeblichen Teile	Betrift Ansprech	
X	EP-A-0 008 573 (NISSHIN FLOUR MILLING) * das ganze Dokument * ---	5,6	C07D311/72 A61K31/355 A61K9/107
X	LIPIDS, Bd.10, Nr.10, Oktober 1975 Champiagn, III, US, Seiten 627 - 633 T. NAKAMURA, ET AL.: 'Studies on tocopherol derivatives: V. Intestinal absorption if several d,1-3,4-3H2-alpha- tocopheryl esters in the rat' * Tabellen I,II,III * ---	5,6	
X	DE-A-25 32 000 (EISAI) * Seite 2 * ---	5,6	
X	GB-A-536 602 (HOFFMANN-LA ROCHE) * das ganze Dokument * ---	5,6	
X	EP-A-0 231 777 (HOFFMANN-LA ROCHE) * Seite 2 * ---	5,6	
X	HELVETICA CHIMICA ACTA, Bd.22, Nr.1, 1939 Basel, CH, Seiten 65 - 67 V. DEMOLE, ET AL.: 'Über Ester des alpha-Tocopherols' * Tabelle * ---	5,6	C07D A61K
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 15, 11. April 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 132119d, V.E. ASTROVA, et al.: 'Synthesis of ethers of dl-alpha-tocopherol with higher fatty acids' Seite 786-787 ; & KHIM.-FARM. ZH., 1987, 21(2), 210-213 * Zusammenfassung * ---	5,6	
		-/-	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchewert	Abschlußdatum der Recherche	Präfer	
DEN HAAG	7. November 1994	English, R	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument		
O : nichtschriftliche Offenbarung	L : aus anderem Gründen angeführtes Dokument		
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 11 2856

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kenntzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrief Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CI.5)
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 17, 25. Oktober 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 124243f, Seite 672 ; & JP-A-5 111 113 (BOSO OIL AND FAT) 8. April 1976</p> <p>-----</p>	5,6	
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.CI.5)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchemort	Abschlußdatum der Recherche	Präfer	
DEN HAAG	7. November 1994	English, R	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur	
		A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

Spontaneously dispersible concentrates and microemulsions with vitamin E compounds for the preparation of medicaments with anti-tumour activity.

Patent Number: EP0636618

Publication date: 1995-02-01

Inventor(s):

Applicant(s): MARIGEN SA (CH)

Requested Patent: EP0636618

Application Number: EP19940112856 19920416

Priority Number(s): CH19910001662 19910604; EP19920908582 19920416

IPC Classification: C07D311/72; A61K31/355; A61K9/107

EC Classification: A61K9/107D, A61K31/355, C07D311/72, C07F9/09A1

Equivalents:

Cited Documents: EP0008573; DE2532000; GB536602; EP0231777; JP51011113

Abstract

Spontaneously dispersible concentrates with vitamin E ester compounds which, mixed with water, physiological saline solution or glucose solution, afford ultramicroemulsions of outstanding phase stability and of exceedingly clearly increased permeation and spreading ability; process for the preparation of suitable pharmaceutical administration forms, and the use of these concentrates and/or microemulsions as medicaments with anti-tumour activity are described.

Data supplied from the esp@cenet database - I2